

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-285861

(43) 公開日 平成7年(1995)10月31日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/275	ADA	9454-4C		
	ABF			
	ACD			
9/06	G			

審査請求 未請求 請求項の数16 F D (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平6-104319

(22) 出願日 平成6年(1994)4月20日

(71) 出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3

(72) 発明者 柳川 明

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(54) 【発明の名称】 外用剤

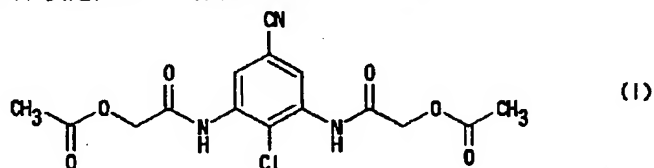
(57) 【要約】

* 供する。

【目的】 アトピー性皮膚炎症、湿疹、皮膚炎の治療を
目的とし、経皮吸収性がよく、安定性のよい外用剤を提*

【構成】 次式 (I)

【化1】



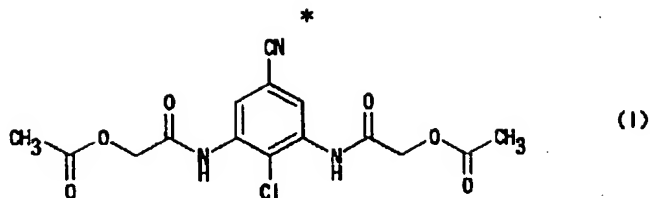
で示される3、5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)
-4-クロロベンゾニトリル0.05ないし10.0重
量%、および前記式(I)に対する溶解補助剤として、
非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽

イオン性界面活性剤の群から選択される1種または2種
以上の界面活性剤を配合してなる外用剤。該外用剤は、
外用クリーム剤、外用軟膏剤の形態にある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式 (I)

* 【化1】



で示される3、5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)-4-クロロベンゾニトリル0.05ないし10.0重量%、および前記化合物(I)に対する溶解補助剤として界面活性剤を配合してなる外用剤。

【請求項2】 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤の群から選択される1種または2種以上である請求項1記載の外用剤。

【請求項3】 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、アミノ酸誘導体-グルタミン酸エステル、ポリオキシエチレンラノリンエーテルのいずれかである請求項1記載の外用剤。

【請求項4】 陰イオン性界面活性剤が、アルキル硫酸およびその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸およびその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸およびその塩、サルコシン誘導体およびその塩、※

- (a) 式(I)で示される化合物
- (b) 界面活性剤
- (c) 油性物質
- (d) 多価アルコール
- (e) 水

を少なくとも配合してなる外用クリーム剤である請求項1記載の外用剤。

- (a) 式(I)で示される化合物
- (b) 界面活性剤
- (c) 油性物質
- (d) 多価アルコール
- (e) 水

を少なくとも配合してなる外用クリーム剤である請求項11記載の外用剤。

- (a) 式(I)で示される化合物
- (b) 界面活性剤として、
ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、
ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、
等の複数の非イオン性界面活性剤
- (c) 油性物質として、

10※トリエタノールアミン類のいずれかである請求項1記載の外用剤。

【請求項5】 陽イオン性界面活性剤が、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムのいずれかである請求項1記載の外用剤。

【請求項6】 式(I)の配合量が製剤重量を基準として0.01ないし10重量%である請求項1記載の外用剤。

【請求項7】 界面活性剤の配合量が製剤重量を基準として2ないし20重量%である請求項1記載の外用剤。

20 【請求項8】 さらに、保存剤、防腐剤、湿潤剤、増粘剤を配合してなる請求項1記載の外用剤。

【請求項9】 保存剤がパラオキシ安息香酸誘導体であり、防腐剤が安息香酸誘導体であり、湿潤剤がプロピレングリコールであり、増粘剤がカルボキシビニルポリマーである請求項1記載の外用剤。

【請求項10】 軟膏剤またはクリーム剤の形態にある請求項1記載の外用剤。

【請求項11】 製剤重量を基準として、

- 0.01ないし 10 重量%
- 2 ないし 20 重量%

★【請求項12】 製剤重量を基準として、

- 0.01ないし 5.0重量%
- 2 ないし 20 重量%
- 5 ないし 30 重量%
- 2 ないし 15 重量%

【請求項13】 製剤重量を基準として、

- 0.01ないし 5.0重量%
- 2 ないし 20 重量%

3

4

炭化水素類、
固形ワックス、
高級脂肪酸、
脂肪族高級アルコール、
脂肪族エステル、
等の複数の油性物質

5 ないし 30 重量%

(d) 多価アルコールとして、
ポリエチレングリコール、
プロピレングリコール、
等の複数の多価アルコール

2 ないし 15 重量%

(e) 水

を少なくとも配合してなる外用クリーム剤である請求項12記載の外用剤。

【請求項14】 製剤重量を基準として、

(a) 式(I)で示される化合物 0.01ないし 10 重量%

(b) 界面活性剤 2 ないし 20 重量%

(c) 軟膏基剤

を少なくとも配合してなる外用軟膏剤である請求項10記載の外用剤。

*【請求項15】 製剤重量を基準として、
*20

(a) 式(I)で示される化合物 0.2ないし 1.0 重量%

(b) 界面活性剤 6 ないし 18 重量%

(c) 軟膏基剤

を少なくとも配合してなる外用軟膏剤である請求項14記載の外用剤。

※【請求項16】 製剤重量を基準として、
※

(a) 式(I)で示される化合物 0.2ないし 1.0 重量%

(b) 界面活性剤として、

ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、
ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、
等の複数の非イオン性界面活性剤

6 ないし 18 重量%

(c) 軟膏基剤として

ポリエチレングリコール、
プロピレングリコール、
等の複数の多価アルコール
炭化水素類、
固形ワックス、
高級脂肪酸、
脂肪族高級アルコール、
脂肪族エステル、
等の複数の油性物質

を少なくとも配合してなる外用軟膏剤である請求項15記載の外用剤。

【発明の詳細な説明】

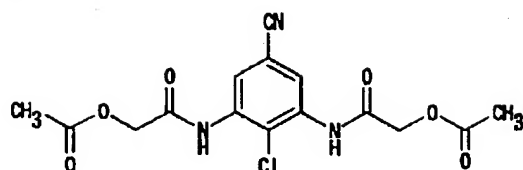
用剤に係り、詳細には次式(I)：

【0001】

【0002】

【産業上の利用分野】 本発明は、経皮吸収性を高めた外

【化2】



(1)

【0003】で示される3, 5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)-4-クロロベンゾニトリルを配合してなる外用剤に関する。

【0004】

【従来の技術】前記式(1)で示される化合物は、気管支喘息における即時型喘息発作、遅発型喘息発作ならびに気道過敏性に対し直接的な抑制効果を示す薬物として期待されている化合物である。すなわち該化合物は、蟬虫により自然感作されたヒツジを用いた喘息モデルにおいて、抗原吸入によって惹起される即時型気道狭窄反応(AR)および遅発型狭窄反応(LR)を抑制し、気道過敏状態(AHR)を改善する。そしてこのLRならびにAHRに対する効果は、AR発現後あるいはLR発現後に投与した場合にも、抗原吸入前に投与した場合と同様に発揮される。さらにいったんAHRに陥ったヒツジに投与した場合にも、気道の感受性を抗原吸入前までに回復せしめるものである。

【0005】また該化合物は、モルモット喘息モデルのLR発現時に認められる気道への好酸球および好中球の湿潤ならびにラット炎症性細胞湿潤モデルの腹腔内への好酸球の湿潤や気道への好中球の湿潤に対しても著大な抑制効果を示す。さらに該化合物は、ケミカルメディエーター遊離抑制に基づくI型アレルギー抑制作用を有しており、肥満細胞の関与する反応に対しても有効なものである。加えて、この化合物はIV型アレルギーに対する抑制作用、急性炎症に対する抑制作用も認められているものである。したがって、前記式(1)で示される化合物は、気管支喘息における即時型喘息発作、遅発型喘息発作ならびに気道過敏性に対し直接的な抑制効果を示す薬物として期待されている化合物である。

【発明が解決しようとする問題点】

【0006】ところで、ヒトのアトピー性皮膚炎は、IgE関与のI型アレルギー反応といわれており、前記式(1)で示される化合物の薬理作用を考えた場合、該化合物を含有する外用剤がIgE関与のPCA反応を抑制するものであるならば、ステロイド系抗炎症外用剤よりも強力な、優れたアトピー性皮膚炎治療剤になり得ることが考えられる。しかしながら、これまでに前記式(1)で示される化合物を効率よく配合した外用剤の検討はなんらなされていないのが現状下であった。

【0007】一般に、アトピー性皮膚炎の治療を目的とする外用剤にあつては、皮膚または粘膜に該外用剤を塗布してその製剤中に含有される薬物を放出、浸透させる

ための局所投与のクリーム剤、軟膏剤などの半固形型製剤が主流を占めている。この場合に要求される製剤学上の条件としては、配合された薬物を迅速かつ確実に基剤から放出させることが重要であり、加えて皮膚への刺激性、使用感、製剤の安定性などの点で使用に堪え得るものであることが挙げられる。これら諸条件を充足すべくこれまでも種々の外用剤が提案されているが、薬物吸収に際し皮膚が障壁となること；薬物の放出・浸透性に問題があることより全身的作用があまり期待できないこと；経口剤などの他の投与経路製剤に比較し配合した薬物の生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)が著しく悪いことなどの問題点があり、前記式(1)で示される化合物自体について有効な外用剤の開発が行なわれていない。

【0008】特に前記式(1)で示される化合物を外用剤として製剤化するにあたっては、該化合物が外用剤中に均一に配合される必要があるにもかかわらず、この化合物自体の各種溶媒に対する溶解性が極めて低いため、従来の基剤を用いた外用剤としての製剤化はほとんど不可能であった。すなわち、式(1)で示される化合物の薬理作用の特性を考えた場合、その外用剤の治療対象疾患としては、湿疹、皮膚炎、乳児、小児あるいは成人のアトピー性皮膚炎等のアレルギー性皮膚炎が予想されることより、製剤的特長としては、経皮吸収性製剤であることは勿論のこと、その他に皮膚刺激性のないこと、安定性に優れていること等が要求される。しかしながら前記した如く、式(1)で示される化合物は各種溶媒に対して極めて溶解性が低いことより、上記条件を満たす製剤化が不可能であった。

【0009】本発明者は上記の如き実情に鑑み、式(1)で示される化合物を有効に配合した外用剤の開発を検討した結果、難溶性の式(1)で示される化合物を、溶解補助剤として非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤の1種または2種以上を用いて可溶化をして、外用剤とした場合に、上記の諸条件を充足する極めて有効な製剤となる得ることを見だし本発明を完成させるに至った。すなわち本発明者は、式(1)で示される化合物の有効量を溶解補助剤として界面活性剤を用いることにより、水溶性高分子化合物、多価アルコール、油、白色ワセリン等の外用剤基剤成分中に均一に溶解、分散させ、クリーム剤、軟膏剤等の外用剤とした場合に、得られるこれら外用剤が、外用剤としての諸条件を充足する良好な製剤である

ことを確認し、本発明を完成したのである。

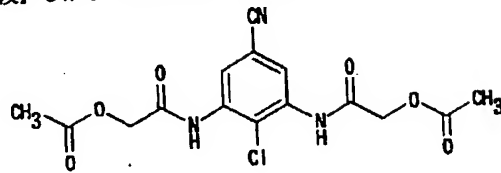
【0010】

【課題を解決するための手段】 しかして本発明は、次式*

* (1)

【0011】

【化3】



【0012】で示される3, 5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)-4-クロロベンゾニトリル0.05ないし10.0重量%、および前記化合物(1)に対する溶解補助剤として界面活性剤を配合してなる外用剤を提供する。

【0013】

【作用】本発明が提供する外用剤においては、式(1)で示される化合物は、製剤の全重量に対し0.01ないし10重量%、好ましくは0.1ないし5重量%、より好ましくは0.2ないし3重量%配合するのが良い。この配合量は、式(1)の化合物が固有的に所有する薬理作用に基づき、ヒトのアトピー性皮膚炎症、湿疹、皮膚炎の治療を目的とした場合には、それぞれの製剤からの放出性あるいは経皮吸収性を考慮し、外用剤全重量に対し上記の量を配合することで十分その目的とする薬理活性が認められることにより決定された。

【0014】本発明の外用剤にあつては、上記の量で配合される式(1)の化合物が、該化合物の溶解補助剤としての界面活性剤により製剤基剤中に均一に溶解、配合、分散されることにより、薬物の経皮吸収性が極めて良好になることをひとつの特長とする。その場合の界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤が挙げられ、そのなかでも好ましくは非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤である。

【0015】この場合、非イオン性界面活性剤としては、皮膚外用剤において用いられている非イオン性界面活性剤が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル(EO重合度5~50、脂肪族アルコールは炭素数12~18のもの；たとえば、Brij R35、同78、同98など)、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル(EO重合度8~40、脂肪酸は炭素数12~18のもの；たとえばMyrij R45、同52、同53など)、ソルビタン脂肪酸エステル(EO重合度0~40、脂肪酸は炭素数12~18のもの；たとえばTween R20、同40、同60、同80、Span R20、同40、同60、同80など)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(EO重合度5~60；たとえばニッコールRHCO-50、同60、同100など)などが挙げられる。

【0016】そのなかでも特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、セスキオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノイソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸POE(20)ソルビタン、モノパルミチン酸POE(20)ソルビタン、モノステアリン酸POE(20)ソルビタン、トリステアリン酸POE(20)ソルビタン、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン、モノイソステアリン酸POE(20)ソルビタン、POE(2)、(4)、(2)、(9)、(21)、(25)等のラウリルエーテル、POE(2)、(5)、(7)、(10)、(15)、(20)、(23)、(25)等のセチルエーテル、POE(2)、(7)、(10)、(15)、(20)等のオレイルエーテルである。

【0017】また陰イオン性界面活性剤としては、同様に皮膚外用剤において一般的に用いられている陰イオン性界面活性剤をすべて包含する。具体的には、ラウリン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ステアリン酸塩、イソステアリン酸塩、ベヘニン酸塩、アピチエン酸塩などの脂肪酸塩；ラウリル硫酸塩、ココイル硫酸塩などのアルキル硫酸エステル塩；ポリオキシエチレン(POE)ラウリル硫酸塩、POEココイル硫酸塩などのアルキルエーテル硫酸エステル塩；ラウロリルサルコシン塩などのN-アシルサルコシン塩；N-ミリストイル-N-メチルタウリン塩、ココイルメチルタウリン塩、ラウリルメチルタウリン塩などの脂肪酸アミドスルホン酸塩；POEオレイルエーテルリン酸塩、POEステアリンエーテルリン酸塩などのリン酸エステル塩；ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸塩、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンコハク酸塩、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸塩などのスルホコハク酸塩；リニアドデシルベンゼンスルホン酸塩などのアルキルベンゼンスルホン酸塩；N-ラウロリルグルタミン酸塩、N-ステアロイルグルタミン酸塩、N-ミリストイルグルタミン酸塩、N-パルミトイルアスパラギン酸塩などのN-アシルアミノ酸塩；ロウロイ

ルモノエタノールアミドコハク酸塩などのアミドコハク酸塩、あるいはPOEアルキルエーテルカルボン酸塩、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、2級アルコール硫酸エステル塩、脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩などが例示される。

【0018】上記の塩を形成するカチオンとしては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアミン、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸のほか、2-アミノ-2-メチルプロパノールあるいはアンモニアなどが挙げられる。その中でもラウリル硫酸塩が好ましく、特にラウリル硫酸ナトリウムが好ましく使用される。

【0019】さらに陽イオン性界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどが挙げられる。

【0020】本発明においては、これら界面活性剤のうち任意の1種あるいは2種以上が選択され使用することができる。なかでも本発明の外用剤にあつては、上記界面活性剤中、ラウロマクロゴール、ポリオキシアルキルエーテル、ソビタン脂肪酸エステル、ポオキシエチレンソビタン脂肪酸エステルを用いることにより、配合された薬物の基剤からの放出性が迅速かつ確実になされ、皮膚への刺激性もなく、使用感、製剤の安定性などの点で特に優れたものであることが判明した。

【0021】この場合の界面活性剤の配合量は特に限定されないが、製剤重量を基準として、2ないし40重量%、好ましくは2ないし30重量%、より好ましくは2ないし20重量%である。この配合量は、式(1)で示される化合物を溶解する量であれば良いが、配合量が多すぎると製剤調整が困難になったり、使用感が悪くなるので好ましいものとはいえない。

【0022】本発明にしたがった外用剤に使用される基剤は、一般的な軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリーム剤などの外用剤の製造に使用される基剤であり、例えば、水溶性高分子化合物、多価アルコール、油、白色ワセリン等の外用剤基剤成分等である。

【0023】水溶性高分子化合物としては、例えばカルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、なかでもカルボキシビニルポリマーを使用するのが好ましい。この場合のカルボキシビニルポリマーは、本発明の外用剤においては、外用クリーム剤におけるゲル化剤として使用されるが、該カルボキシビニルポリマーは、分子内にカルボキシル基を有する分子量が約1,000,000~約3,000,000の範囲内の水溶性のビニルポリマーであり、例えば、ハイビスワコーR103、104、105の商品名で、またカルボポールR934、940、

941の商品名で市販されているものを使用することができる。

【0024】これらの水溶性高分子化合物、例えばカルボキシビニルポリマーの配合量は厳密なものではなく、他の配合成分の配合量等に応じ広範に変えることができるが、一般的にはその配合量は、0.1~10.0重量%、好ましくは0.3~5.0重量%、より好ましくは0.5~3.0重量%である。

【0025】また多価アルコールとしては、具体的には、グリセリン、ソルビトール、ポリグリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレン-プロピレングリコール共重合体等が挙げられる。

【0026】これらの多価アルコールは、単独で用いてもよいし、二種以上を用いることでもよい。その配合量は2.0~20.0重量%、好ましくは4.0~15.0重量%、より好ましくは6.0~12.0重量%である。なかでも本発明の外用剤にあつては、ポリエリレングリコールならびにプロピレングリコールの2種を併用配合するのが良いことが判明した。具体的には、ポリオキシエチレンを1.0~15.0重量%、好ましくは2.0~10.0重量%、より好ましくは3.0~6.0重量%使用し、これと共にプロピレングリコールを1.0~15.0重量%、好ましくは2.0~10.0重量%、より好ましくは4.0~8.0重量%使用するのが良い。

【0027】油脂としては、一般的な油性物質が挙げられ、具体的には炭化水素類、固形ワックス、動・植物油、高級脂肪酸、脂肪酸高級アルコール、脂肪酸エステル、シリコン油などが挙げられる。

【0028】上記炭化水素類としては、パラフィン、白色ワセリン、スクワラン、スクワレン、プラチスペース、ゼレン50WRなどが、上記動・植物油としては、豚脂、牛脂、鯨ロウ、ラノリン、ミツロウ、サラシミツロウ、カルナバロウ、ヤシ油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油などが挙げられる。そのなかでも、白色ワセリン、プラチスペース、スクワレン、サラシミツロウなどを用いるのが特に良い。プラチスペースは炭化水素ゲル基剤であり、5W、10W、30W、50W等の等級があるが、一般に用いられているものは50W等の等級品であつて、このものは流動パラフィンに平均分子量21,000のポリエチレンを5%の割合にゲル化させたものである。

【0029】また、高級脂肪酸としては、炭素数16~18の飽和ないし不飽和脂肪酸、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などが挙げられ、脂肪酸高級アルコールとしては、セタノール(セチルアルコール)、ステアリアルアルコールなど

が挙げられる。

【0030】さらに脂肪族エステル類としては、モノ(ジ)カルボン酸のアルキルエステルないしグリセリンエステルであり、例えば、カルボン酸部分の炭素数が2~3.0であり、エステル部分炭素数が1~3.0であるものである。具体的には、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ラウリン酸エチル、リノール酸メチル、トリアセチン、カプリル酸ジ(トリ)グリセリド、カプリン酸ジ(トリ)グリセリド、カプリル酸とカプリン酸とからなる混酸基トリグリセリド、オレイン酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、オレイン酸とリノール酸とからなる混酸基トリグリセリド、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルアジペートなどであり、なかでもバルミチン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジブチルなどが好ましく使用される。

【0031】本発明の外用剤にあっては、以上に挙げた油性物質の1種または複数種を用いることができる。これらの油性物質を用いる場合、その配合量は前述の使用目的を達成するために十分な量であれば良く、本発明の外用剤にあっては、製剤全重量に対して、5~90重量%、好ましくは10~80重量%、より好ましくは25~80重量%である。以上のごとき本発明の外用剤にあっては、上記の各成分に加えて従来知られている外用剤基剤に使用される他の成分等を配合することができることは勿論である。

- (a) 式(I)で示される化合物
- (b) 界面活性剤
- (c) 油性物質
- (d) 多価アルコール
- (e) 水

を少なくとも配合してなる外用クリーム剤を提供する。

【0036】この場合、外用クリーム剤に配合する上記した具体的基剤から見て、特に好ましいクリーム剤は、

(a) 式(I)で示される化合物 0.01ないし5.0重量%

(b) 界面活性剤として、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、等の複数の非イオン性界面活性剤 2 ないし 20 重量%

(c) 油性物質として、炭化水素類、固形ワックス、高級脂肪酸、脂肪族高級アルコール、脂肪族エステル、等※

- (a) 式(I)で示される化合物
- (b) 界面活性剤
- (c) 軟膏基剤

を少なくとも配合してなる外用軟膏剤を提供する。

【0038】この場合にあっても、外用軟膏剤に配合する上記した具体的基剤から見て、特に好ましい軟膏剤は、

* 【0032】さらに、本発明の外用剤においては、必要に応じて保存剤(例：パラオキシ安息香酸のメチル、エチル、プロピルエステルなどのパラベン類、ソルビン酸、デヒドロ酢酸等)、防腐剤(例：パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)、湿潤剤(例：ラウリル硫酸オクチル等)、増粘剤(カルボキシメチルセルロースナトリウム等)などの従来の外用剤において使用されている公知の製剤成分を添加することができる。上記保存剤、防腐剤、湿潤剤、増粘剤等は、それぞれの使用目的に応じて製剤全体に対して0.001ないし2重量%の範囲内で添加することができる。

【0033】本発明の該溶剤の製造に際しては、従来製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。例えば本発明の外用剤としてのクリーム剤の製造にあっては、式(I)で示される化合物と界面活性剤を混合し溶融状態とさせる。次いでこのものと、上記した油性物質、多価アルコール、水等を少なくとも配合、練合し、以後公知の製法に準じて調製することができる。

【0034】また、本発明の外用剤としての軟膏剤の製法にあっては、式(I)で示される化合物と界面活性剤を混合し溶融状態とさせ、次いでこのものと、上記した軟膏剤用の基剤を少なくとも配合、練合し、以後公知の製法に準じて調製することができる。

【0035】しかして本発明は、外用剤の中でもクリーム剤の形態にある外用剤を提供することをその好ましい一態様とする。具体的には、基本配合として、製剤の全重量を基準として、

- 0.01ないし 5.0重量%
- 2 ないし 20 重量%
- 5 ないし 30 重量%
- 2 ないし 15 重量%

※の複数の油性物質

5 ないし 30 重量%

(d) 多価アルコールとして、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、等の複数の多価アルコール 2 ないし 15 重量%

(e) 水

からなる外用クリーム剤である。

40 【0037】また本発明は、外用剤の中でも軟膏剤の形態にある外用剤を提供することを別の好ましい一態様とする。具体的には、基本配合として、製剤の全重量を基準として、

- 0.2ないし 1.0重量%
- 6ないし 18重量%

(a) 式(I)で示される化合物 0.2ないし1.0重量%

50 (b) 界面活性剤として、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル

ル、等の複数の非イオン性界面活性剤

6 ないし 18 重量%

(c) 軟膏基剤として、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、等の複数の多価アルコール炭化水素類、固形ワックス、高級脂肪酸、脂肪族高級アルコール、脂肪族エステル、等の複数の油性物質からなる外用軟膏剤である。

【0039】以上の様にして構成される本発明の外用剤は、難溶性の式(I)で示される化合物を、溶解補助剤として非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤の1種または2種以上を用いて可溶化し、それに外用剤基剤を配合することにより、製剤中に配合される薬物が迅速かつ確実に基剤から放出*

表1：式(I)の化合物の各種溶媒に対する溶解度(20℃)

溶 媒	溶解度 (ml/g)	溶 解 性
ジメチルホルムアミド	<10	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	<10	溶けやすい
アセトン	80	やや溶けにくい
アセトニトリル	190	溶けにくい
クロロホルム	200	溶けにくい
メタノール	770	溶けにくい
酢酸エチル	1200	極めて溶けにくい
エタノール	2800	極めて溶けにくい
エチルエーテル	>20000	ほとんど溶けない
n-オクタノール	>20000	ほとんど溶けない
n-ヘキサン	>20000	ほとんど溶けない
水	>20000	ほとんど溶けない

【0043】以上の結果から判断すると、式(I)で示される化合物は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のイオン性有機溶媒以外の溶媒にはほとんど溶解性を示さず、かなりの難溶性の化合物であると考えられる。

【0044】試験例2：式(I)の化合物の医薬外用

*されて皮膚からの吸収性が認められ、加えて皮膚への刺激性、使用感、製剤の安定性等の点で優れた外用剤になることが判明した。

【0040】

【実施例】以下に本発明が提供する外用剤の具体的実施例を示す。なお、配合割合は重量%である。

【0041】試験例1：式(I)の化合物の溶解性試験：表1に記載する各種溶媒に対する式(I)で示される化合物の20℃における溶解性を検討した。その結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

剤、化粧品原料に対する溶解性試験：表2に記載する各種医薬外用基剤または化粧品等で汎用されている原料に対する式(I)で示される化合物の溶解性を検討した。その結果を表2に示す。

【0045】

【表2】

表2: 式(1)の化合物の各種基剤、化粧品原料に対する溶解度(20℃)

基 剤 等	溶 解 性
プロピレングリコール	ほとんど溶けない
ブチレングリコール	ほとんど溶けない
イソプロピレングリコール	ほとんど溶けない
ポリエチレングリコール400	やや溶けにくい
オリーブ油	ほとんど溶けない
グリセリン	ほとんど溶けない
スクワレン	ほとんど溶けない
ステアリアルアルコール	ほとんど溶けない
パルミチン酸セチル	ほとんど溶けない
ステアリン酸	ほとんど溶けない
ファルネソール	ほとんど溶けない
ミリスチン酸イソプロピル	ほとんど溶けない
セバシン酸ジエチル	ほとんど溶けない
流動パラフィン	やや溶けにくい
ラウロマクロゴール	やや溶けにくい
N、N-ジメチルアセトアミド	極めて溶けやすい
1、3-ジメチル-2-イミダゾリジン	極めて溶けやすい
5%NaOH	極めて溶けやすい
イソステアリン酸	やや溶けにくい

【0046】以上の結果から判断する如く、式(1)で示される化合物は、N、N-ジメチルアセトアミド、1、3-ジメチル-2-イミダゾリジン、5%NaOH等に対して溶解性を示すものの、油性原料、水性原料等の各種医薬外用剤または化粧品等に使用されている原料

【0047】以上の表1および表2の結果からみると、式(1)で示される化合物は、各種溶媒、医薬外用剤、化粧品原料のうちジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、N、N-ジメチルアセトアミド、1、3-ジメチル-2-イミダゾリジン、5%NaOH

実施例1 (外用軟膏剤①)

化合物(1)	0.3 重量%
N、N-ジメチルアセタミド	4.0
アジピン酸ジブチル	2.0
セバシン酸ジエチル	2.0
イソステアリン酸	3.0
オレイン酸オクチル	3.0
精製ラノリン	3.0
スクワレン	3.0
セスキオレイン酸ソルビタン	4.0
固形ワックス	6.0
流動パラフィン	8.0
プラチスペース	30.0
白色ワセリン	31.7

等の極性溶媒等に対し溶解性を示すことが判明したが、これら極性溶媒等のみを使用した外用剤は、毒性、刺激性、臭気性の点で問題があり、その実用化は困難なものであるといえる。

【0048】しかしながら、溶解補助剤として非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤を使用すると、溶解性の良い目的とする外用剤が得られることが判明した。その点を以下の製剤例を実施例として示す。

【0049】

上記の各成分を、製剤手法として汎用されている外用剤の練合-配合手順により順次混合し、目的とする外用軟

実施例2 (外用軟膏剤②)

化合物 (I)	0.3	重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
POE (4) ステアリルエーテル	3.0	
POE (25) ラウリルエーテル	2.0	
ポリエチレングリコール400	4.0	
セバシン酸ジエチル	2.0	
モノステアリン酸		
POE (5) グリセリル	2.0	
ポリエチレングリコール4000	3.0	
イソステアリルアルコール	3.0	
スクワレン	3.0	
セスキオレイン酸ソルピタン	3.0	
POE (2) ステアリルエーテル	4.0	
トリオレイン酸ソルピタン	5.0	
固形ワックス	6.0	
ブラチスベース	23.0	
白色ワセリン	29.1	
p-バラベン	0.1	
精製ラノリン	2.0	

【0051】

実施例3 (外用軟膏剤③)

化合物 (I)	0.3	重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
POE (4) ステアリルエーテル	3.0	
POE (25) ラウリルエーテル	2.0	
ポリエチレングリコール400	5.0	
セバシン酸ジエチル	2.0	
モノステアリン酸		
POE (5) グリセリル	4.0	
スクワレン	3.0	
イソステアリルアルコール	3.0	
セスキオレイン酸ソルピタン	3.0	
POE (2) ステアリエウエーテル	4.0	
トリオレイン酸ソルピタン	5.0	
固形ワックス	6.0	
精製ラノリン	1.0	
ブラチスベース	27.0	
白色ワセリン	30.1	
p-バラベン	0.1	

【0052】

実施例4 (外用クリーム剤④)

化合物 (I)	0.3	重量%
POE (25) ラウリルエーテル	2.0	
プロピレングリコール	6.0	
POE (4) ステアリルエーテル	3.0	
モノステアリン酸ソルピタン	3.0	
セチルアルコール	5.0	

膏剤を得た。以下の実施例も同様製造した。

【0050】

19

20

スクワレン	3.0
パルミチン酸セチル	6.0
ポリエチレングリコール400	3.0
ステアリン酸	4.0
精製水	59.9
カルボキシビニルポリマー	0.8

【0053】

実施例5 (外用クリーム剤②)

化合物(I)	0.3	重量%
POE(25)ラウリルエーテル	2.0	
プロピレングリコール	6.0	
POE(4)ステアリルエーテル	3.0	
モノステアリン酸ソルビタン	3.0	
ステアリルアルコール	4.0	
スクワレン	3.0	
サラシミツロウ	5.0	
ポリエチレングリコール400	2.0	
ステアリン酸	3.0	
固形ワックス	2.0	
プロピルパラベン	0.1	
メチルパラベン	0.1	
オリーブ油	6.0	
精製水	60.0	
カルボキシビニルポリマー	0.5	

【0054】

実施例6 (外用クリーム剤③)

化合物(I)	0.3	重量%
N、N-ジメチルアセタミド	1.0	
POE(25)ラウリルエーテル	2.0	
プロピレングリコール	6.0	
ポリエチレングリコール400	2.0	
ミリスチン酸イソプロピル	2.0	
POE(4)ステアリルエーテル	3.0	
モノステアリン酸ソルビタン	3.0	
ステアリルアルコール	3.0	
スクワレン	3.0	
サラシミツロウ	5.0	
固形ワックス	2.0	
パルミチン酸セチル	4.0	
ステアリン酸	2.0	
セバシン酸ジエチル	1.0	
プロピルパラベン	0.1	
精製水	60.0	
メチルパラベン	0.1	
カルボキシビニルポリマー	0.5	

【0055】

実施例7 (外用クリーム剤④)

化合物(I)	0.3	重量%
POE(25)ラウリルエーテル	3.0	
プロピレングリコール	7.0	

21

POE (4) ステアリルエーテル	3. 0
POE (9) ラウリルエーテル	1. 0
ポリエチレングリコール400	2. 0
ミリスチン酸イソプロピル	2. 0
モノステアリン酸ソルビタン	3. 0
ステアリルアルコール	3. 0
ステアリン酸	2. 0
スクワレン	2. 0
サラシミツロウ	7. 0
固形ワックス	2. 0
オレイン酸オクチル	2. 0
プロピルパラベン	0. 1
精製水	59. 0
メチルパラベン	0. 1
カルボキシビニルポリマー	0. 5

【0056】

実施例8 (外用クリーム剤⑤)

化合物 (I)	0. 3	重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1. 5	
POE (23) ラウリルエーテル	2. 0	
ポリエチレングリコール400	3. 0	
プロピレングリコール	6. 0	
トリオレイン酸		
POE (20) ソルビタン	2. 0	
POE (2) セチルエーテル	3. 0	
モノステアリン酸ソルビタン	4. 5	
ステアリルアルコール	4. 0	
スクワレン	2. 0	
ミリスチン酸イソプロピル	3. 0	
セバシン酸ジエチル	1. 5	
パルミチン酸セチル	6. 0	
ステアリン酸	3. 0	
サラシミツロウ	5. 0	
オレイン酸オクチル	1. 0	
プロピルパラベン	0. 1	
オキシベンゾン	0. 5	
精製水	51. 0	
メチルパラベン	0. 1	
カルボキシビニルポリマー	0. 5	

【0057】

40

実施例9 (外用クリーム剤⑥)

化合物 (I)	0. 3	重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1. 5	
POE (23) ラウリルエーテル	2. 0	
ポリエチレングリコール400	4. 0	
プロピレングリコール	6. 0	
トリオレイン酸		
POE (20) ソルビタン	2. 0	
POE (2) セチルエーテル	3. 0	
モノステアリン酸ソルビタン	4. 5	

23

ステアリルアルコール	2.0
スクワレン	3.0
ミリスチン酸イソプロピル	3.0
セバシン酸ジエチル	1.5
パルミチン酸セチル	6.0
ステアリン酸	6.0
サラシミツロウ	5.0
オレイン酸オクチル	1.0
プロピルパラベン	0.1
オキシベンゾン	0.5
精製水	48.0
メチルパラベン	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.5

【0058】

実施例10 (外用クリーム剤⑦)

化合物(1)	0.3	重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
POE(23)ラウリルエーテル	2.0	
ポリエチレングリコール400	5.0	
プロピレングリコール	6.0	
トリオレイン酸		
POE(20)ソルビタン	2.0	
POE(2)セチルエーテル	3.0	
モノステアリン酸ソルビタン	4.5	
ステアリルアルコール	3.0	
スクワレン	3.0	
ミリスチン酸イソプロピル	3.0	
セバシン酸ジエチル	1.5	
パルミチン酸セチル	6.0	
ステアリン酸	6.0	
サラシミツロウ	5.0	
オレイン酸オクチル	1.0	
プロピルパラベン	0.1	
オキシベンゾン	0.5	
精製水	46.0	
メチルパラベン	0.1	
カルボキシビニルポリマー	0.5	

【0059】

【外用剤の適用例】

適用例1

年齢25才のアトピー性皮膚炎の女性患者に対し、前記実施例9の処方に基づくクリーム剤を使用した。右肘関節内側の苔癬化した皮膚面に塗布したところ、そう痒感の消失が2~3日でもたらされ、2~3週後に発症は軽快していった。

【0060】適用例2

年齢10才のアトピー性皮膚炎男性児患者に対し、前記実施例9の処方に基づくクリーム剤を使用した。四肢の乾燥面とそう痒感が強く、本クリーム剤を使用した。使用後約1週間でそう痒感が減弱し、2~3週間後には乾

燥面の軽快が得られた。

【0061】適用例3

40 年齢15才のアトピー性皮膚炎女性児患者に対し、前記実施例2の処方に基づく外用軟膏剤を使用した。膝関節屈曲部と肘関節屈曲部のそう痒感と、苔癬化を伴うアトピー皮膚炎部に使用した。局所の乾燥感は、塗布後2~3日後に消失し、皮疹は1~2週間後に徐々に消退していった。

【0062】適用例4

50 年齢18才のアトピー性皮膚炎男性患者に対し、前記実施例2の処方に基づく外用軟膏剤を使用した。顔面、前額部の癬癩とそう痒感を伴う皮膚に使用した。そう痒感は投与後2日程度で減弱し、皮疹は4~5日で退色が

25

みられ、1週間で消失した。

【0063】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、難溶性の式(1)で示される化合物を、溶解補助剤として非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および陽イオン性界面活性剤の1種または2種以上を用いて外用剤基

26

剤中に可溶化して、皮膚刺激性がなく、安定性に優れ、経皮吸収性の良好な外用クリーム剤、外用軟膏剤が提供される。これら外用クリーム剤、外用軟膏剤は、アトピー性皮膚炎に対し有効な治療効果を示し、その医療効果は多大なものである。